

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類6 B01D 71/16, 69/08</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO95/24262</p> <p>(43) 国際公開日 1995年9月14日(14.09.95)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/00339</p> <p>(22) 国際出願日 1995年3月2日(02.03.95)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <p>特願平6/62144 1994年3月8日(08.03.94) JP</p> <p>特願平6/62145 1994年3月8日(08.03.94) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社(TEDIN LIMITED)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</p> <p>江見慎悟(EMI, Shingo)[JP/JP]</p> <p>曾我宏治(SOGA, Kouji)[JP/JP]</p> <p>福原 聡(FUKUHARA, Satoshi)[JP/JP]</p> <p>〒740 山口県岩国市日の出町2番1号</p> <p>帝人株式会社 医療岩国製造所内 Yamaguchi, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号 静光虎ノ門ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 JP, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title : HOLLOW-FIBER BLOOD-PURIFYING MEMBRANE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 中空糸状血液浄化膜およびその製造方法</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A hollow-fiber blood-purifying membrane comprising substantially cellulose acetate, wherein cellulose acetate polymer particles distribute substantially nondirectionally on the inner surface of the hollow fiber and the inner and outer surfaces of the fiber have each a densified layer with a thickness of 30-1,000 nm, the membrane wall part between two such layers having a substantially homogeneous porous structure, and which has an <i>in vitro</i> ultrafiltration rate (UFR) of 10-50 ml/m²-mmHg-hr, an <i>in vivo</i> UFR to <i>in vitro</i> UFR ratio of 0.3 or above, a plasma albumin permeation inhibition ratio of 90 % or above, and an <i>in vivo</i> β_2-microglobulin (β_2-MG) sieving factor of 0.4 or above.</p> <div data-bbox="873 1318 1339 1900"> <p>198214 1.01 850.00 0001</p> </div>		

BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

実質上セルロースアセテートからなる中空糸状膜であり、中空糸の内表面におけるセルロースアセテートのポリマー粒子の分布が実質上無方向性であり、中空糸の内表面および外表面の両方にそれぞれ30～1000nmの厚さの緻密層を有し、両緻密層の間の膜壁部が実質上均質なポーラス構造を有しており、*in-vitro*での限外濾過係数(UFR)が10～50ml/m²・mmHg・Hrであり、(*in-vivo*のUFR)/(*in-vitro*のUFR)なる比の値が0.3以上であり、血漿アルブミンの透過阻止率が90%以上であり、かつ、*in-vivo*でのβ₂-ミクログロブリン(β₂-MG)のふるい係数が0.4以上である中空糸状血液浄化膜およびその製造方法。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SG	シンガポール
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MC	モナコ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MD	モルドバ	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GN	ギニア	ML	マリ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CC	中中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MW	モザンビーク	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	韓国	PL	ポーランド	VN	ベトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		

明 細 書

中空糸状血液浄化膜およびその製造方法

技術分野

本発明は、中空糸状血液浄化膜、特に特定の内外表面状態および割断面状態を有し、特定の選択透過性を有する高性能のセルロースアセテート中空糸からなる血液浄化膜に関する。さらに詳しくは、本発明は、 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG) のような分子量が1万～2万の中高分子量タン白の除去性能に優れ、かつ血漿アルブミンの透過阻止率に優れ、*in-vivo*と*in-vitro*での限外濾過係数 (UFR) の値の違いが小さく、性能の経時的な変化が少なく、さらには生体適合性にも優れた、高重合度を有するセルロースアセテート重合体から構成された中空糸からなる血液浄化膜を提供する。本発明は、また、そのような血液浄化膜の製造方法を提供する。

背景技術

選択透過性の中空糸は、血液透析において従来より実用的に使用されてきている。血液透析に用いられる血液浄化器は、筐体の中に透析膜、例えば、中空糸状の膜を並列して多数本収納し、その中空内部に患者の血液を流し、外部、すなわち、中空糸間に透析液を流して、中空糸状膜を介して透析によって、血液中の老廃物を除去し、電解質濃度を是正するとともに、中空糸内外に圧力差を与えて限外濾過によって血液中の余剰水分を除去するものである。

血液処理用の中空糸は、目的に応じ、特定の物質を選択的に透過し得るものでなければならない。その性能は、中空糸の素材やポロ

シティ（細孔の大きさ、数など）、膜厚などによって決定される。

血液浄化器用の中空糸の素材としては、セルロースやセルロースアセテートが一般によく用いられる。特に、セルロースアセテートは、可塑化溶解紡糸や湿式紡糸などの通常用いられる紡糸方法によって比較的容易に製造でき、得られた中空糸を血液透析治療に用いた際に、例えばセルロースの中空糸の場合に比較して、補体活性をある程度抑制し得る等の利点を有する。

しかしながら、従来のセルロースアセテートからなる血液浄化膜は、透析前は β_2 -MGの除去が可能な程孔径が大きい膜でも、透析操作中にタン白などの吸着等による目詰りが生じて、限外濾過係数が大巾に減少する等の経時的な劣化が認められたり、また膜が緻密すぎて β_2 -MGのような中高分子量タン白の除去性能が低いものであった。

一方、セルロースアセテートの溶解紡糸による中空繊維については、特開昭54-42420号公報に、セルロースエステルにポリエチレングリコールおよびグリセリンの均一混合物を加えて中空繊維を製造した後、混合物を抽出処理することにより透析用膜を得る方法が記載されている。しかし、この方法で得られた膜は、物質透過性が低分子量物質に限られ、また緻密性の膜となっており、本発明の製造方法で得られた膜とは大きく異なる。

また、特公平3-62447号公報には、本発明者らの一部により、セルロースエステルに、水溶性多価アルコールとセルロースエステルに対し実質的な可塑化作用がなく、かつ、多価アルコールに相溶性を呈する、一残基がグリセリンからなるポリエーテルの群から選ばれる添加剤とをある割合で混合した組成物を中空繊維化し、この添加剤を抽出除去する方法が提案されている。そこでは、セルロースアセテートを溶解紡糸する際にミクロ相分離を形成させる製

法、つまり、特定の水溶性多価アルコールと一残基がグリセリンからなるポリエーテル群の組み合わせによる膜の製造方法が示されている。これは、従来の熔融紡糸によるセルロースアセテート系中空繊維の多孔性構造体の製造方法に比べ、かなり改良されたものではあった。

発明の開示

本発明者らは、従来のセルロースアセテートを用いた血液浄化膜にはみられない、経時的劣化が少なく、 β_2 -MGのような中高分子量タンパク等の除去性能に優れ、さらに血液適合性に優れたセルロースアセテート系中空糸状血液浄化膜を提供すべく鋭意研究を行なった。

本発明者らは、中空部の内表面が実質上フラットであり、かつ、内表面におけるセルロースアセテートのポリマー粒子の並び方が実質上無方向であり、さらに中空糸の割断面において膜最内部および最外部にそれぞれ厚さが30～1000nmの範囲の薄い緻密層を有し、膜内部から膜外部にわたり実質上均質なポラス構造を有しているセルロースアセテート中空糸膜が、所望の特性を有する血液浄化膜となりうることを見出し、本発明に到達した。

すなわち、本発明は、実質上セルロースアセテートからなる中空糸状膜であり、前記中空糸の内表面におけるセルロースアセテートのポリマー粒子の分布が実質上無方向性であり、前記中空糸の内表面および外表面の両方にそれぞれ30～1000nmの厚さの緻密層を有し、両緻密層の間の膜壁部が実質上均質なポラス構造を有しており、*in-vitro*での限外濾過係数(UFR)が10～50ml/m²・mmHg・Hrであり、(*in-vivo*のUFR)/(*in-vitro*のUFR)なる比の値が0.3以上であ

り、血漿アルブミンの透過阻止率が90%以上であり、かつ、*in-vivo*での β_2 -ミクログロブリン(β_2 -MG)のふるい係数が0.4以上であることを特徴とする中空糸状血液浄化膜を提供する。

かかる本発明には、前記中空糸の内表面が実質上フラットである中空糸状血液浄化膜、前記*in-vitro*のUFRが15~35 ml/m²・mmHg・Hrである中空糸状血液浄化膜、さらには前記血漿アルブミンの透過阻止率が93%以上である中空糸状血液浄化膜が含まれる。かかる本発明には、さらに、セルロースアセテートの錯化度が50~58%であり、かつ、セルロースアセテートの重合度が160~400である中空糸状血液浄化膜が含まれる。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の血液浄化膜に有用な中空糸における内表面の高分解能走査型電子顕微鏡(SEM)写真(5万倍)の例示である。

図2は、本発明の血液浄化膜に有用な中空糸の断面の最内層部の高分解能SEM写真(5万倍)の例示であって、左端に内表面の緻密層が見られる。

図3は、本発明の血液浄化膜に有用な中空糸の断面の壁膜中間部の高分解能SEM写真(5万倍)の例示である。

図4は、本発明の血液浄化膜に有用な中空糸の断面の最外層部の高分解能SEM写真(5万倍)の例示であって、右端に外表面の緻密層が見られる。

図5は、本発明の血液浄化膜に有用な中空糸の断面の壁膜中間部の高分解能SEM写真(10万倍)の例示である。

図6は、比較例1における中空糸の内表面の高分解能SEM写真(5万倍)の例示である。

図 7 は、比較例 1 における中空糸の切断面の壁膜中間部の高分解能 SEM 写真（5 万倍）の例示である。

図 8 は、比較例 2 における中空糸の切断面の壁膜中間部の高分解能 SEM 写真（5 万倍）の例示である。

発明を実施するための最良の形態

本発明に用いられるセルロースアセテート中空糸は、実質上セルロースアセテート重合体を主たる構成成分とするものである。セルロースアセテート重合体としては、セルロースの-OH基がある割合でアセチル化されたものをいい、具体的にはセルロースジアセテートおよびセルローストリアセテートが好ましい。なかでも、酢化度が50～58%、さらには52～57%、さらには53～56%の範囲にあるセルロースアセテートが特に好ましい。酢化度が50%以下では、大きな細孔半径の孔を多数得るのが難しい場合がある。酢化度が58%を越えると、血液処理時に血中のタンパク等の吸着等による目詰りが生じ易くなる場合がある。ここで、酢化度とは、試料（ポリマー）中に占める結合酢酸の量（重量%）をいい、平均酢化度を意味する。

なお、本発明において、内表面および外表面の緻密層の厚さは好ましくは30～100nmであり、*in-vitro*のUFRは好ましくは15～35ml/m²・mmHg・Hrであり、(*in-vivo*のUFR)/(*in-vitro*のUFR)の値は好ましくは0.35以上、さらに好ましくは0.40以上であり、血漿アルブミンの透過阻止率は好ましくは93%以上であり、また*in-vivo*での β_2 -MGのふるい係数は好ましくは0.45以上である。

本発明に用いられるセルロースアセテート重合体は、平均重合度

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.